

# **Prenatal infeksjon og autisme**

- En kritisk gjennomgang av litteraturen

Skrevet av Irene Hetland Akerhaugen

Veileder Camilla Stoltenberg, Folkehelseinstituttet



Profesjonsstudiet i medisin  
Kull H05, november 09

# **Innholdsfortegnelse**

<b>Abstract</b>	<b>s. 3</b>
<b>Innledning</b>	
Formålet med oppgaven	<b>s. 4</b>
Bakgrunn	<b>s. 4</b>
Generelt om autisme	<b>s. 6</b>
Prevalens	<b>s. 6</b>
Teorier om etiologien	<b>s. 7</b>
Relevante dyremodeller	<b>s. 7</b>
<b>Metoder</b>	<b>s. 8</b>
<b>Resultater, kritisk gjennomgang av artikler</b>	
Autism in Children with Congenital Rubella, Chess	<b>s. 9</b>
Follow-up Report on Autism in Congenital Rubella, Chess	<b>s. 10</b>
Viral Exposure and Autism, Deykin og MacMahon	<b>s. 10</b>
<b>Diskusjon</b>	<b>s. 12</b>
<b>Ordliste</b>	<b>s. 15</b>
<b>Litteraturliste</b>	<b>s. 16</b>

## **Abstract**

Autism spectrum disorder is a pervasive developmental disorder in which, despite thorough research, we still don't know much about etiology and pathogenesis. Many theories regarding the etiology of ASD have been proposed over the years.

The purpose of this assignment is to critically review the quality of articles concerning prenatal rubella virus infections in humans and the risk of developing ASD. If these articles are reliable, they can act as a model for how such prenatal influence, or even immunological disturbances in general, can contribute to the development of ASD. They can also be a basis for new and better research, which hopefully can result in prevention of this developmental disorder.

This article also concerns the prevalence of ASD, different theories regarding etiology and some results from recent animal research.

There were few articles that dealt with prenatal rubella infection in humans, and they were old (1971-1984). This assignment, limited by the time available, gives no clear answers concerning the association between prenatal infection and ASD. On the other hand, it has made very clear that one has not been able, despite all these years, to discard the hypothesis that prenatal infections can influence vulnerable genes and promote the development of ASD. Further investigation, preferably involving biological material from a diversity of children, including during pregnancy, is essential in the quest for answers, both regarding genes and environmental risk factors.

# Innledning

## Formålet med oppgaven

Formålet med oppgaven er å gå kritisk gjennom noen av artiklene som beskriver utfallet av prenatale infeksjoner med rubellavirus i forhold til utvikling av autisme spekter forstyrrelser. Hvordan er kvaliteten på disse studiene? Hva forteller resultatene, og kan vi stole på disse? Er resultatene gyldige? Hvis resultatene er gyldige kan de brukes som modell på hvilke effekter prenatale infeksjoner, eller muligens også immunologiske påvirkninger generelt, kan ha på utviklingen av ASD. Dette vil ha betydning for utformingen av nye studier, man kan forhåpentligvis lære mer om patofysiologien bak utviklingen av ASD, og det endelige målet er eventuelle forebyggings- og/eller behandlingsmuligheter.

## Bakgrunn

Klassisk autisme og autisme spekter forstyrrelse (ASD) har fått betydelig mer oppmerksomhet de siste tiårene, blant annet på grunn av en mulig økning i insidens (Schechter and Grether 2008, Coo et al. 2008, Fombonne et al. 2006) og foreløpig ingen effektiv behandling eller mulig forebygging. Tross intensiv forskning og mange hypoteser opp gjennom årene, har det ennå ikke vært et klart gjennombrudd når det gjelder patogenese eller etiologi.

Teoriene rundt ASD har vært mangfoldige. På 1970-tallet trodde man ASD skyldtes psykodynamiske interaksjoner, som "kjøleskapsmor". På 1980-tallet begynte man å tenke biologi, fordi man oppdaget en sammenheng mellom kromosomfeil og sjeldne syndromer, med ASD. Og selv med stadig mer sofistikert teknologi og avanserte dyremodeller, har man ennå ikke kommet i mål. Man vet at ASD er genetisk betinget (Abrahams & Geschwind, 2008, Rutter, 2005), og det er i dag mye forskning om genetikken ved ASD. Til tross for kartleggingen av det humane genom har det vært vanskelig å bekrefte mange av de genetiske forskningsresultatene. Noe av dette kan trolig tilskrives at undersøkelsene har vært små, at de ikke har inneholdt informasjon om miljøfaktorer eller at de har hatt en svak design.

Selv om genene er i søkelyset for tiden, er det trolig at miljøfaktorer også kan spille en rolle. Dette er en teori som har ligget i bakgrunnen i flere tiår. Epidemiologiske studier har vist at maternelle infeksjoner under svangerskapet fører til høyere insidens av psykiatriske diagnoser som sannsynligvis har en neurobiologisk komponent, som schizofreni (Meyer, Yee & Feldon, 2007), ADHD og spesifikke språk- og talevansker. Studiene tyder på at det er i de første gestasjonsukene det er størst sårbarhet for miljø-medierte forstyrrelser i den føtale hjerneutviklingen. Det er foreslått at dette er fordi påvirkninger i tidlig gestasjon kan interferere med fundamentale neurologiske utviklingshendelser som celleproliferasjon og -differensiering, men også at det disponerer det utviklende nervesystemet for flere feil i etterfølgende cellemigrasjon, målutvelgelse og synapsemodning. Resultatet kan bli flere abnormaliteter i hjerne og oppførsel hos det voksne individ. Det er nærliggende å undersøke om det samme gjelder for ASD.

En annen link mellom gener, ASD og miljøfaktorer er de novo mutasjoner. Man har funnet ut at en rekke av de genetiske risikofaktorene for autisme er de novo mutasjoner (Smith et al 2009, Christian et al 2008, Sebat et al 2007, Moraine et al 2009). Det er også blitt klart at risikoen for å få autisme øker med foreldrenes, særlig farens, alder ved befruktning - nesten 6 ganger høyere risiko med far > 40 år enn < 30 år (Croen et al 2007, Reichenberg et al 2006). Antallet de novo mutasjoner i spermen øker med mannens alder, siden mannen fortsetter å lage nye sperm hele livet, i motsetning til eggene som alle er laget før fødselen.

Fars alder og paternelle mutasjoner er i tillegg assosiert med genetiske sykdommer som Apert syndrom, Crouzon syndrom, achondroplasi og Pfeiffer syndrom (Crow 2000). Slike funn har inspirert til forskning som ser på om miljøfaktorer assosiert med økt risiko for autisme er mutagene og bidrar til utviklingen av ASD ved å forårsake de novo mutasjoner. Dette vil i så fall kunne forklare noen av det vi vet om autisme, for eksempel at autisme er overraskende vanlig for en sykdom som kan medføre så uttalt reduksjon i funksjon og lav fertilitet, men allikevel har en høy arvelighet.

Kinney et al 2009 publiserte nylig en oversiktsartikkel som ser på miljøfaktorer som ved eksponering før befruktning tilsynelatende øker risikoen for autisme. De fant flere faktorer, som sannsynligvis kan virke mutagene via oksidativt stress. Kvikksølv, kadmium, nikkel og vitamin D- mangel var blant faktorene de identifiserte. Vitamin D- mangel resonnerer de seg frem til via ulike andre forhold som gir økt risiko for vitamin D-mangel og samtidig økt risiko for autisme: mørkhudede i nordlige strøk, å bo i områder med mye regn (betyr lite sol, og kanskje mer innesitting) og å bo i byen. Deres hypotese er at disse forholdene bidrar til mindre vitamin D pga mindre eksponering for UV-lys fra sola. Forfatterne forklarer vitamin D sin rolle ved å trekke frem at det virker antioksidierende ved å øke produksjonen av enzymer som fungerer i cellenes oksidantforsvar og det fremmer produksjonen av glutathion. Videre har vitamin D betydning for DNA-syntese og reparasjon. Spermcellene er mer sårbare for oksidativt stress enn oocytene (Aitken et al 2000, 2006), noe som kan forklare økt risiko for de novo mutasjoner i spermen jo eldre mannen er via økt eksponering for mutagener, og dermed høyere risiko for autisme.

Finner man ut at tidlig eksponering for miljøfaktorer kan bidra til utviklingen av ASD, vil det ha betydelige ringvirkninger, blant annet med hensyn til forebygging (Rodier & Hyman 1998). Ulike hypoteser om mulige eksponeringer dreier seg hovedsakelig om påvirkninger i prenatalperioden: infeksjoner eller immunologiske påvirkninger (sult, katastrofer, høyt stressnivå), hypothyroidisme, bruk av thalidomid, valproat, kokain eller alkohol, ulike miljøgifter eller traumer (Chess 1971, 1977, Nelson 1991, Rodier & Hyman 1998, Folstein & Rosen-Sheidley 2001). Rutter, 2005, fant at disse faktorene ikke har vært uttalt i de ulike epidemiologiske studiene som er gjort. I tillegg peker han på den lave forekomsten av visse infeksjoner i dag takket være verdensomfattende vaksiner. Konklusjonen hans er at disse faktorene er relativt lite viktige når det gjelder risikoen for å utvikle ASD.

Noe av den generelle økningen i ASD kan kanskje forklares ut i fra miljøfaktorer. Og selv om påvirkningen fra miljøfaktorer skulle vise seg å være liten, kan identifiseringen av disse hjelpe oss å skjønne mer om nevrobiologien som fører til autisme. Slik kunnskap gjør det lettere å sette opp relevante dyremodeller, og man kan oppnå viten som kan bidra til eventuell forebygging og behandling. Det er også et poeng at historien har vist at som oftest er det ikke bare – eller når det gjelder genetikk og miljø, men oftest begge deler; sårbare gener og en gitt miljøeksponering kan gi større sannsynlighet for å utvikle sykdommen enn bare genene eller bare miljøet. Og for ASD er den genetiske komponenten sterk, men den variable penetrasjonen kan tenkes å skyldes visse eksponeringer.

En svært relevant studie i denne sammenheng er Mor- og barn- studien ([www.fhi.no](http://www.fhi.no), Magnus et al 2006) Norge gjennomfører i disse dager med støtte fra flere land og organisasjoner. Studien omfatter 100 000 barn og deres foreldre fra hele landet, rekruttert i perioden 1999-2007. Dermed oppnår man stor variasjon i eksponeringene. Studien omfatter grundige spørreskjema og biologisk materiale, og målet er å følge individene langt inn i voksen alder. Ingen rutinemessige analyser av det biologiske materialet gjøres i dag, men fryses ned med tanke på senere pasient- kontroll- undersøkelser innen kohorten.

En understudie av Mor- og barn- studien er Autism Birth Cohort – ABC-studien (www.fhi.no). Denne gjennomføres i samarbeid med Columbia University i New York, og finansieres av National Institute of Health i USA. Den rekrutterer autistiske barn fra Mor- og barn- studien, og startet høsten 2005. Målet er totalt 650-700 barn, med en kontrollgruppe som trekkes tilfeldig fra resten av barna. ABC-studien skal lete etter eventuelle gener som disponerer for autisme og studere hvordan disse kan samspille med miljøfaktorer. Videre skal biologiske markører i blodprøver undersøkes med tanke på å kunne kartlegge biologiske mekanismer bak utviklingen av ASD. Den mulige sammenhengen mellom ASD og miljøfaktorer skal også analyseres. Blant miljøfaktorer de har trukket frem som interessante, er blant annet infeksjoner i svangerskapet og spedbarnsperioden, vaksiner, lav fødselsvekt og eksponering for miljøgifter. Målet er at man til slutt skal oppnå kunnskap som beskriver sykdomsforløp, utvikling, atferd og medisinske avvik hos barn med ASD.

## **Generelt om autisme**

Klassisk autisme er en av de gjennomgripende utviklingsforstyrrelsene, nå inkludert i gruppen autisme spekter forstyrrelse (ASD), som også omfatter Aspergers syndrom, Retts syndrom og disintegrativ forstyrrelse. ASD omfatter et spekter av milde til alvorlige autistiske forstyrrelser av sosial funksjonshemning og evnenivå. ICD-10 kriteriene for barneautisme er som følger: ”a) avvikende eller forstyrret utvikling som er manifest før tre års alder, og b) karakteristisk unormal fungering som ytrer seg ved forstyrrelser i sosialt samspill og kommunikasjon samt begrenset, stereotyp, repetitiv atferd. I tillegg til disse spesifikke diagnostiske trekkene er det vanlig med en rekke andre ikke-spesifikke problemer, som fobier, søvn- og spiseforstyrrelser, raserianfall og selvdestruktiv atferd.”

Klassisk autisme ble først beskrevet av Kanner i 1943, før denne tid ble tilstanden oppfattet som en tidlig debuterende schizofreni. Kanner beskrev 11 barn som hadde en tilstand som han mente skilte seg klart fra schizofreni, og han kalte den infantil autisme – den debuterte tidlig og barna levde i sin egen verden (Kanner 1943). Hovedsymptomene han fant er i stor grad fremdeles en del av oppfatningen om hvordan klassisk autisme uttrykkes, nemlig en triade bestående av 1) gjennomgripende svikt i evnen til å utvikle mellommenneskelige relasjoner 2) forstyrret språkutvikling med ekkolali og reversering av pronomer 3) ritualistiske, stereotype og/ eller tvangspreget oppførsel og/ eller interesser. Symptomene kom til syne etter noen år, etter en tilsynelatende normal tidlig utvikling.

Det er en overvekt av gutter som får tilstanden, gjennomsnittelig 4: 1, men denne forskjellen synes ikke å være knyttet til X-kromosomet. Overvekten av gutter er høyest i de høyt fungerende tilfellene, som ved Aspergers syndrom, som er kjennetegnet av normal språklig utvikling og ingen mental retardasjon. Her er overvekten 8:1, mens den nærmer seg 1:1 blant de med de alvorligste tilfellene av autisme (Abrahams & Geschwind).

Autisme er en ren klinisk diagnose, og har ingen biologiske markører.

## **Prevalens**

Siden de første beskrivelsene av klassisk autisme, har prevalensen av autisme og ASD tilsynelatende hatt en 3-10 dobling (Schechter and Grether 2008, Coo et al. 2008, Fombonne et al. 2006) til 30- 60 per 10 000. Forekomsten av autisme er nå anslått til 13 per 10 000 (Abrahams & Geschwind 2008). Det er ikke helt klart om dette er en reell økning eller om andre forhold også spiller inn. Williams et al (2006) fant at prevalensen av autisme var påvirket av diagnosekriteriene, Baird et al (2006) mente at DSM-IV (1994) (og ICD-10, WHO 1992) ikke kunne brukes til å finne den sanne prevalensen fordi kriteriene tillot for vid

tolkning av alvorlighetsgraden av symptomene, mens Krurita (2006) forslo at de nye diagnosekriteriene tillot diagnostisering av et stort antall velfungerende individer med autisme som tidligere hadde vært vanskelig å oppdage. Det er også foreslått at noe av økningen kan skyldes diagnose-bytting: i tidsrommet 1994-2003 økte forekomsten av autisme, mens prevalensen av mentalt tilbakestående gikk ned med 8.3 per 1000 og prevalensen av læringsvansker med 2.8 per 1000 (Coo et al 2008). Samtidig har den store oppmerksomheten rundt autisme gjort foreldre og helsepersonell mer årvåkne i forhold til diagnosen, og gitt de økt kunnskap om denne, noe som kan resultere i at flere får diagnosen (Wing og Potter 2006).

## **Teorier om etiologien**

En av de mest diskuterte teoriene rundt årsaksforholdene til den økte forekomsten av ASD, er vaksine -hypotesen. Det er påstått at enten MMR- vaksinen selv eller thimerosal, en MMR- vaksinstabilisator som består av 50 % etyl- kvikksølv, forårsaker hjerneskade som fører til ASD. Kvikksølv er neurotoksisk, men det har vist seg at etyl- kvikksølv har raskere halveringstid enn kvikksølv. I Danmark gjennomførte Madsen et al (2002) en retrospektiv kohortestudie av alle barn født mellom januar 1991 til og med desember 1998. Ved hjelp av personnummer fikk de opplysninger om vaksinestatus og om barnet hadde fått autisme-diagnose. Av 537 303 barn, ble 440 655 barn MMR- vaksinert. 316 barn fikk autisme-diagnosen, og 442 fikk en diagnose innenfor ASD- gruppen. Det ble justert for ulike konfundere, og konklusjonen ble at risikoen for en ASD- diagnose ikke var økt blant vaksinerte barn sammenliknet med uvaksinerte. Fombonne et al (2006) gjorde to funn som også bestred vaksinehypotesen: gjennom de 11 årene de undersøkte, økte ASD forekomsten mens andelen som tok MMR- vaksinen i samme populasjon ble lavere. De sammenliknet også barna som fikk thimerosal- MMR- vaksine i 1987-1995 kohorten med de som fikk thimerosal-fri MMR- vaksine i 1996-1998; raten i den siste gruppen var signifikant høyere.

Hornig et al (2008) fant heller ingen sammenheng mellom debut av autisme og tidspunkt for MMR-vaksinen. I dag mener man derfor at MMR- vaksinen ikke er skyld i den økte forekomsten av autisme.

Når det gjelder etiologien til autisme, er den mest veletablerte risikofaktoren genetisk sårbarhet (Rutter, 2005). Tvillingstudier viser en konkordansrate hos monozygote tvillingpar på 70-90 % og hos dizygote på 0-10 % (Rutter 2005, Bailey et al 1995, Steffenburg et al 1989). Sett i sammenheng med populasjonens basalrate, er arveligheten eller den genetiske sårbarheten på omtrent 90 %. De samme studiene viste at den genetiske sammensetningen sannsynligvis omfatter langt utover den tradisjonelle autisme- diagnosen og inkluderer ASD og en ”bredere fenotype” – en gruppe mye mildere, men tilsynelatende liknende tilstander, som finnes hos noen av 1.grads slektninger til de med ASD. For eksempel er raten av ASD hos søsken til en med autisme hele 6 %, i motsetning til 0,5 % i den generelle populasjonen.

Noen av tilfellene av ASD er assosiert med kjente genetiske feil. 1-3 % av ASD skyldes tuberøs sklerose (Harrison og Bolton, 1997). 2-3 % skyldes kromosomanomalien Fragilt X syndrom (Bailey et al 1995, Chakrabati og Fombonne 2001). Ulike metabolske sykdommer, som feil i purinmetabolismen, feil i karbohydratmetabolismen, eller ubehandlet fenylketonuri kan føre til ASD (Lotspeich & Ciaranello, 1993). Til sammen skyldes omtrent 5 % av ASD- tilfellene en kjent genetisk anomali.

## **Relevante dyremodeller**

Det er i de senere årene satt opp flere dyremodeller for å se på assosiasjonen mellom prenatal infeksjoner og postnatal neuropatologi hos dyr. Noen eksempler kan være verdt å nevne; hos voksne mus og rotter som i prenatalperioden ble utsatt for det bakterielle

endotoksinet lipopolysakkarid (Borrell et al 2002, Fortier et al 2004, Golan et al 2005), humant influensavirus (Shi et al 2003) eller PolyI:C (immunstimulant: syntetisk analog til dobbeltrådet RNA, etterlikner virus og aktiverer Toll-like reseptor 3) (Shi et al 2003, Zuckerman et al 2003, Zuckerman og Weiner 2003, Meyer, Feldon et al 2006, Meyer, Nyffeler et al 2006) er det funnet flere avvik i oppførsel, kognitiv funksjon og psykofarmakologisk respons. Eksempler på parametre forskerne ser etter er sensorimotorisk gange (prepulse inhibition), arbeidshukommelse, sosial interaksjon og evne til å utforske åpne felt.

Særlig det å bli utsatt for systemisk PolyI:C synes å være en lovende modell. Systemisk PolyI:C fører til en rask og kraftig, men tidsbegrenset økning i cytokin-nivået hos verten, uten produksjonen av antistoffer (Fortier et al 2004, Kimura et al 1994). En hypotese er at det er økningen av cytokiner som er ansvarlig for den abnorme nevrologiske utviklingen. Cytokiner passerer placenta, og kommer inn i fosterets hjerne. Her kan de påvirke ulike pågående prosesser, avhengig av fosterets utviklingsnivå og cytokinenes spesifisitet. Den genetiske bakgrunn og mors stress-respons akse (hypothalamus-hypofyse-binyre-akse) påvirker også den immunologiske respons, og er derfor viktig i denne sammenhengen. Det er tilsynelatende uvesentlig hvilket patogen som er til stede prenatalt, viktigere er at det er en immunologisk stressor til stede, og i hvilket tidsvindu stressoren forekommer (Meyer et al 2007). Meyer et al's eksperimentelle data viser at tidlig prenatal immunpåvirkning medfører større avvik i neuroutviklingen enn senere påvirkning, men sen påvirkning kan ha andre og mildere konsekvenser, som kognitiv svekkelse.

Den foreløpige konklusjonen er at infeksjoner/ immunologisk påvirkning tidlig i gestasjonen (tilsvarer 1. trimester hos mennesket) er assosiert med høyest risiko for utvikling av tilstander hos dyrene som likner schizofreni, autisme og andre relaterte sykdommer hos mennesket.

## Metoder

Utgangspunktet var å foreta et usystematisk litteratursøk med tanke på en kritisk gjennomgang av de artikler som omhandler assosiasjonen mellom prenatal rubellainfeksjon og utvikling av ASD. Vi hadde også en samtale med en av verdens ledende innenfor feltet, Mady Hornig (mars 09). Hornig kom med oppdatert kunnskap om feltet generelt og hadde flere innspill om hvilke artikler som kunne være relevante. Vi tok utgangspunkt i en av artiklene hun foreslo; Libbey, J. E., Sweeten T. L., McMahon W. M & Fujinami R. S. (2005). Autistic disorder and viral infections. *Journal of Neurovirology*, 11, 1-10. Denne brukte vi som en del av grunnlaget til å finne hvilke artikler vi ville gå kritisk gjennom.

I tillegg ble det gjort omfattende søk på flere litteraturbaser; Pubmed, Embase, ISI Web of Science og Cochrane Library. Flest treff fikk jeg på Pubmed. Autism, prenatal infection og prenatal rubella var nøkkelord det ble søkt på. Søket ble sist foretatt i mars 09. Basert på titler og sammendrag, valgte jeg å lese en del artikler i full tekst. Av dem jeg leste i fulltekst valgte jeg å gå gjennom et utvalg basert på hvor relevante de var.

For å avgrense oppgaven, sett i lys av den begrensede tiden som er satt av til oppgaven, tok vi i hovedsak utgangspunkt i noen artikler som er basert på data fra oppfølging av mennesker. Vi valgte også å begrense oppgaven til infeksjoner i prenatalperioden, både fordi denne perioden ansees som den mest sårbare med hensyn til utviklingen av sentralnervesystemet, og for å forsøke å ikke gå oss bort i all litteraturen som finnes. De fleste av disse studiene er gamle, siden mange av de tydeligste sykdommene nå er sjeldne og fordi det nå heller gjøres dyreforsøk. Allikevel ble disse sett på som relevante når det er kvaliteten på artiklene som skal vurderes. Tanken er at hvis disse studiene er gode, kan resultatene bidra til forståelsen av patologien bak utviklingen ASD. Artiklene har også bidratt til flere av



teoriene det arbeides med i dag, og gjennomgang av disse artiklene kan gi en pekepinn i forhold til hvor relevante disse teoriene er.

Det viste seg å være få artikler basert på mennesker som omhandlet prenatal rubellainfeksjon og utvikling av ASD. Derfor utvidet vi oppgaven til å omhandle artikler som tok for seg andre infeksjoner enn rubella, og vi begrenset heller ikke tidsrommet til prenatalperioden. Noen av disse artiklene kom jeg over ved å lese referanser i hovedartiklene jeg gikk gjennom. Atskillige av studiene blir referert i mange av artiklene, og etter hvert fikk jeg en intuisjon av at visse forfattere og artikler var anerkjente i miljøet, og valgte derfor selv å lese de.

I tillegg ble noen systematiske oversikter valgt som attraktive kilder til oppsummeringer om feltet generelt. Det var mange gode og interessante artikler, og vi valgte å gå gjennom flere av disse. Dermed ble det også mulig å få en større forståelse for hvordan forskningen og utviklingen av hypoteser vedrørende ASD generelt har vært opp gjennom årene. Dette er interessant i seg selv, men bidrar også godt til å gi innsikt i hvordan forskning vanligvis utvikler seg etter hvert som hypoteser fremsettes og avskaffes, ny teknologi kommer og studiedesign blir enda bedre.

Også noen artikler basert på dyreeksperimenter ble gjennomgått for å få et innblikk i hvor forskerne er i dag og hvor veien kanskje bærer videre.

## **Resultater**

### **Kritisk gjennomgang av:**

#### **Autism in Children with Congenital Rubella, Stella Chess, 1971**

Formålet med artikkelen var å undersøke de psykologiske og psykiatriske konsekvensene av kongenital rubella, både hos barna og deres familier.

Når det gjelder rekrutteringen til studien, bygger den på barn som ble utsatt for rubella in utero i prenatalperioden. Mødrene til disse barna var alle inkludert i Rubella Birth Defect Evaluation Project ved New York University Medical Center fra 1966.

Utvalget Chess endte opp med er 80 % av originalutvalget. Totalt ble 243 barn med i studien. Barna var 2.5-3 år gamle da studien begynte, og mellom 5-6 år da artikkelen ble skrevet.

Familienes etniske og sosioøkonomiske bakgrunn er beskrevet.

De psykiatriske diagnosene på barna ble satt etter tre typer observasjoner:

- 1) Foreldrenes retrospektive beskrivelser av barnets oppførsel.
- 2) Direkte undersøkelse av barna i et lekerom, unntatt et ukjent antall som ble undersøkt hjemme eller på Willowbrook State School.
- 3) Gjennomgang av beskrivelser av barnas oppførsel fra skoler eller tidligere medisinske undersøkelser av dem.

Studien brukte Kanner's kriterier for autisme for å sette diagnosen.

Ulike feilkilder er drøftet. Mentalt retarderte kan oppfattes som autistiske uten at de nødvendigvis er det. Det å være døv og /eller blind kunne tenkes å føre til autistiske trekk ved at det er vanskelig å få kontakt med disse, men dette er også avvist og begrunnet på med at barna som bare var blinde og/eller døve, oppsøkte menneskelig kontakt og foretrakk mennesker fremfor ting dersom de fikk mulighet. Det samme gjaldt de mentalt retarderte.

De autistiske barna ble sammenliknet med ikke-autistiske barn med sammenfallende fysiske- og sansehandikap. Totalt fikk 10 av barna diagnosen autisme, mens 8 ble klassifisert med delvis autismesyndrom. Dette er en veldig høy prevalens, totalt 741 per 10 000,

sammenliknet med en prevalens på 1-3 per 10 000 i normalbefolkningen på den tiden. Resultatene er også sammenliknet med resultatene fra andre tilgjengelige studier. Ingen av disse studiene har funnet en så klar sammenheng mellom kongenital rubella og autisme som denne. Chess foreslår at noen av tilfellene av autisme kan skyldes prenatal rubellainfeksjon.

### **Follow-Up Report on Autism in Congenital Rubella, Stella Chess 1977**

Dette er en oppfølging av overnevnte artikkel. De som ble diagnostisert som autistiske i den første studien, hadde blitt 8-9 år, og ble nå evaluert på nytt. 94 % av barna fra første artikkel deltok. I tillegg ble 4 til med tilsynelatende nyoppståtte autistiske trekk evaluert.

Utfallet ble også i stor grad vurdert som i overnevnte artikkel. Det eneste som er verdt å nevne i denne sammenhengen, er at den psykologiske status ble kartlagt med standardtester, begrenset av barnas evne til oppmerksomhet. I den første studien er det her nevnt at de brukte Stanford Binet og Catell testene, men i oppfølgingsstudien brukte de Wechsler Intelligence Scale for Children.

Når det gjelder konfundere, er det de samme som i den første artikkelen som blir gjennomgått.

Funnene i studien var oppsiktsvekkende. 4 nye tilfeller av autisme ble identifisert; 1 med full autisme og 3 med delvis. Dette ga en prevalens for ASD på 905 per 10.000. I tillegg hadde 3 av de 10 barna som opprinnelig hadde tilfredstilt autismskriteriene, blitt helt kvitt sin autisme, 1 hadde blitt bedre mens 6 var uendret i forhold til sin autisme. Tilsvarende hadde 3 av de 7 som hadde delvis autisme, blitt helt kvitt sine autistiske trekk, mens 4 var blitt verre. Kriteriene de la vekt på var utviklingen av affektiv relasjon til mennesker og kommunikativt verbalt eller ikke-verbalt språk. Eventuell forandring i mental retardasjon eller vaner og ritualer ble i seg selv ikke tillagt vekt.

Forfatteren argumenterer for at det er sannsynlig at autismen hos disse barna var forårsaket av rubella. Det er i lys av virusinfeksjonen hun forklarer resultatene: en kronisk virusinfeksjon hvor kronisk forløp, forverring, forbedring, helbredelse, og forsinkede effekter alle kan inntre. Hun viser til at man har lenge visst at sekveler etter virusinfeksjoner i sentralnervesystemet kan føre til forstyrrelser i oppførselen, for eksempel sekveler etter Von Economo's encephalitt i 1914 (Barr, 1974). Hypotesen hun legger frem er at autisme tilsynelatende kan bli den endelige konsekvens av mange ulike årsaker, og at virusinfeksjon i sentralnervesystemet kan være en av disse.

### **Viral exposure and autism, Eva Y. Deykin og Brian Mac Mahon, 1979**

Formålet med studien var å undersøke om det er en sammenheng mellom det å bli utsatt for morbilli (meslinger), rubella (røde hunder), varicella (vannkopper) eller parotitis epidemica (kusma) prenatalt eller tidlig i infantil-perioden og utviklingen av autisme. Disse virusene ble valgt fordi de har et kjent encephalitisk potensiale. De inkluderte hele infantilperioden, fordi sentralnervesystemet ikke er ferdig utviklet ved fødselen, og det fantes tidligere funn som indikerte at barn som hadde hatt en infeksjon i 1. leveår, hadde signifikant lavere IQ-score, svakere språkforståelse, kommunikasjonsevne og artikulering enn kontrollene (Sell et al 1975).

Autistiske barn og deres søsken ble gjennomgått for å undersøke om det var noen forskjell i eksponering eller sykdom i forhold til overnevnte virus. Barna ble diagnostisert mellom 1975 og 1977, og ble referert av 19 ulike institusjoner. Institusjonene skulle være erfarne i å evaluere, behandle, utdanne eller ta vare på slike barn, og de var alle subsidiert av staten eller hadde inntektsgradert avgift. Institusjonene sendte brev til alle familiene de mente

oppfylte studiens inklusjonskriterier, med stemplet svarpostkort med institusjonens adresse. De som ikke svarte, fikk nytt brev etter to uker.

I brevet stod det at familiene var invitert til å delta i en studie om familiers medisinske historie og barns utvikling. Verken autisme, virus eller viral eksponering var nevnt, og de ble heller ikke nevnt under intervjuene. Positive respondere ble videresendt til undersøkerne. Totalt 234 brev hadde blitt sendt ut og 181 familier (74,5 %) ville være med på studien. 7 familier ble ekskludert da det viste seg at barna ikke oppfylte inklusjonskriteriene og 20 familier ble ekskludert fordi det ikke var minst en frisk søsken i familien. De stod altså igjen med 154 familier. 9 familier hadde 2 autistiske barn hver. Dette resulterte i 163 autistiske barn, og en kontrollgruppe bestående av 355 uaffiserte søsken. Aldersspennet var 3 til 27 år for kassgruppen og 11 mnd til 37 år for kontrollgruppen.

Inklusjonskriteriene er klart definerte, og samsvarer med oppfattelsen av hva autisme innebar på det tidpunkt. Et av deres inklusjonskriterium var at det var nok å oppfylle ett av symptomene, dette kalte de delvis autisme. Hvis barnet hadde symptomer inne alle tre symptomgrupper, kalte de det total autisme. I tillegg måtte symptomet/symptomene ha oppstått innen barnet var 6 år.

Familieutvalget er diskutert på i forhold til datidens sosiodemografiske sammensetning. Familiene ble sammenliknet med familiene i resten av staten, og resultatene indikerte at familiene med barn med autisme eller autistiske trekk tilhørte midtre til øvre sosiale sjikt. Dette mener forfatterne samsvarte med tilsvarende undersøkelser gjort på denne tiden, og at det derfor ikke representerte noen skjevhet i familieutvalget.

Familieintervjuene var semistrukturerte, og ble foretatt av en av forfatterne, Deykin.

Det ble spurt etter generell familieinformasjon, svangerskap og tidlig infantil medisinsk historie. Deretter ble alle barna i søskenflokket gjennomgått, og de begynte alltid med eldste. I tillegg ble det spurt om adgang til medisinske journaler.

Utfallene undersøkerne var interessert i, var klinisk sykdom hos mor under svangerskapet, hos barnet innen første 18 mnd levetid, eller eksponering for sykdom. Kriteriet de satt for eksponering, var at et annet familiemedlem var sykt med et av de relevante virusene. Denne informasjonen baserte seg på det foreldrene fortalte og det som stod i legejournalene.

Resultatdelen er også grundig diskutert. Det dukket opp faktorer forfatterne har tatt hensyn til og diskutert om kunne være mulige konfundere til den primære assosiasjonen de var ute etter. Faktorene som dukket opp underveis var barnets kjønn (av de med autisme var 84 % gutter, i kontrollgruppen var 50 % gutter), forekomst av maternell blødning under svangerskapet (16 % mot 7 %), forløsning ved hjelp av tang (40 % mot 30 %), feilposisjonering av fosteret (12 % mot 7 %), malformasjoner (15 % mot 9 %) og størrelsen på søskenflokket (i store søskenflokker: 39 %, mot 60 %). Av disse fant de at bare søskenflokkens størrelse var assosiert med eksponering eller sykdom med nevnte virus og forekomst av autisme. Søskenflokkstørrelse var negativt assosiert med autisme pga studiedesignet; jo større søskenflokk, jo mer bidro familien til kontrollgruppen. På den andre side var stor søskenflokk assosiert med større eksponering for virusene. Når klinisk sykdom ble kombinert med eksponering, ble forskjellen mellom kassene og kontrollene, justert for søskenflokkstørrelse, statistisk signifikant for kuma og vannkopper i småbarnsperioden, og for meslinger, røde hunder og kuma under graviditeten.

Studien tok i tillegg med informasjon om andre sykdommer og eksponeringer enn det de opprinnelig var ute etter. Innen denne gruppen var det bare influensa familiene var utsatt for relativt hyppig, og det viste seg at i 8 % av graviditetene som fikk et autistisk barn, mot 2 % av de som var friske, hadde mor influensa under svangerskapet. Tilsvarende var trenden for eksponering uten klinisk sykdom.

Forfatterne konkluderte med at for noen få var prenatal eller tidlig infantil infeksjon tilsynelatende deltagende i etiologien av autisme. Frekvensen av visse virus var hyppigere i kasus- enn kontrollgruppen, men alt i alt var eksponeringen for virus lav i begge grupper. Unntaket var for de med partiell autisme; der fikk de et resultat som indikerte at prenatal rubella kunne være delaktig i omtrent 13 % av antallet som utviklet partiell autisme. De kommenterer at resultatet er usikkert på grunn av undergruppens lille størrelse (41 var delvis autistiske). Allikevel fant de ingen bevis for at det var en ulik patologisk prosess for utviklingen av partiell og total autisme.

## Diskusjon

Det er flere forhold og begreper man bør ha reflektert over når man vurderer artikler. Her kommer en kort gjennomgang av noen av de viktigste:

En årsakssammenheng kan ikke observeres, man finner bare at en eksponering er assosiert med et utfall, og man kan si om det er mer eller mindre sannsynlig at det foreligger en årsakssammenheng. Vitenskapen går fremover ved at man fremsetter gode hypoteser, som ofte forkastes. Selv om man ikke kan bevise at noe er riktig, kan man konkludere med at hypotesen er feil, eller man lever videre med den hittil beste forklaringen på fenomenet. De viktigste hypotesene er de som er klinisk signifikante og som har mange konsekvenser i det virkelige liv.

Det er flere kriterier som bør vurderes før man kan si at en observert statistisk samvariasjon mellom en antatt årsaksfaktor og en gitt sykdom representerer et egentlig årsaksforhold (kausalitet). Tidssekvensen er et viktig aspekt; årsaksfaktoren må være til stede før effekten opptrer. Sammenhengene bør være sterke selv når man tar hensyn til mulige systematiske feilkilder/ skjevheter (ved måling, telling og utvelgelse av deltagende individer) og den bør gjenfinnes i ulike studier med ulike design, målemetoder og populasjoner. Videre må man vurdere, på bakgrunn av tilgjengelig kunnskap og annen forskning, om assosiasjonen kan skyldes konfundere. Analogier fra andre forskningsområder, eller sykdommer, kan være nyttig. Man bør også vurdere om det er tilfeldigheter som har gitt resultatene. Det skal mye til for at det foreligger en årsakssammenheng dersom den observerte sammenheng strider mot allment akseptert kunnskap innen medisin og biologi. Når den antatte årsaksfaktoren fjernes, bør sykdommen i befolkningen reduseres. Epidemiologi bygger altså ikke bare på statistiske metoder, men også på generell medisinsk kunnskap.

Når det gjelder studiedesign, brukes ofte ulike design avhengig av hva status er i forhold til hypotesen. Et fenomen beskrives først i observasjoner av noen få tilfeller, årsakshypoteser kan fremkomme i tversnittundersøkelser, deretter kan man utføre kasuskontrollstudier. Kasuskontrollstudiers fordel er at man raskt kommer til et svar, og at man ikke trenger så mange personer som i en kohortestudie. Ulempen er at den er retrospektiv, og at det derfor kan være at deltagerne husker feil ("recall bias" - blant annet ved at de som har utviklet sykdom er mer oppmerksomme på mulige årsaker enn de som ikke har utviklet en sykdom, og derfor kan komme til å rapportere at de har vært utsatt for en bestemt eksponering oftere selv om dette ikke er tilfelle), at det kan være vanskelig å få korrekte målinger for de tidligere eksponeringene og det kan være vanskelig å avgjøre om mulige sykdomsfremkallende faktorer er del av sykdommen eller faktisk opptrådte forut for denne. Det er også viktig at utvelgelsen av kontroller blir riktig.

Gullstandarden når det gjelder å finne ut om en spesifikk eksponering kan være årsak til en spesifikk sykdom, er imidlertid kontrollerte, randomiserte studier. Dette er vanskelig i mange situasjoner, av etiske, praktiske og økonomiske årsaker. Derfor ender man ofte opp med det nest beste, kohortestudier. Her følger man en gruppe mennesker som er like når det gjelder visse karakteristika (en kohort) og samler inn data om mulige årsaksfaktorer, følger

personene fremover i tid og registrerer deretter hvem som utvikler ulike sykdommer, uten noen intervensjon. Dette studiedesignet er prospektiv, og reduserer derfor usikkerheten om hvorvidt den mulige årsaken kommer før virkningen i tid. En annen fordel er at man kan studere utfall som er kontinuerlig fordelte og tilstander som vanligvis ikke kan studeres i retrospektive studier, fordi de har høy dødelighet eller kan gjøre pasienten så syk at det er vanskelig å delta. I tillegg er utvelgelsen av kontrollgruppe er enklere.

Utover årsaksforskning kan en kohort brukes til undersøkelser av det kliniske forløp av sykdom, til observerende studier av effekter av ulike behandlinger og helsetjenester og til mer grunnleggende undersøkelser av patogenese gjennom analyser av genekspressjon og proteinmønstre.

Ulemper ved kohortestudier er at man ikke har kontroll over forstyrrende faktorer (konfundere) som ikke lar seg måle i undersøkelsen, men som kan påvirke sykdomsrisikoen og samvarierte med eksponeringsfaktorene man er opptatt av å studere. I tillegg må man være bevisst over mulige seleksjonsfeil; rekrutteringen og frafall underveis. Studien tar lang tid, og man trenger mange deltakere. Derimot er det blant annet mulig å studere mange endepunkter og eksponeringer samtidig. Dersom det er et høyt antall deltakere, vil resultatene også for sjeldnere sykdommer, bli statistisk pålitelige. (Bakketeig, Epidemiologi 2003, [http://www.snl.no/sml\\_artikkel/epidemiologi](http://www.snl.no/sml_artikkel/epidemiologi) 06.10.09)

Autism in Children with Congenital Rubella av Stella Chess, 1971, er en kohortestudie. Kohortestudie er et velegnet design for prognose spørsmål, som denne artikkelen omhandler. Den hadde et stort nok utvalg (243 barn) til å gjøre signifikante funn. Studien brukte Kanner's kriterier for autisme for å sette diagnosen. Kriteriene legger særlig vekt på mangel på menneskelig kontakt, språkabnormaliteter og stereotypiske relasjoner til omgivelsene, og var "gullstandarden" på den tiden.

Artikkelens funn er interessante, men heftes av flere faktorer: Det er ikke beskrevet hvordan de diagnostiserte mødrene med rubella. Det er heller ikke nevnt hvorfor 20 % av originalutvalget ikke ble med i studien - var barna deres friskere, eller sykere enn resten, så foreldrene ikke syntes de ville få noe ut av studien, eller at den psykiske belastningen ble for stor? Var foreldrene mindre ressurssterke så de ikke hadde overskudd til å delta? Familiens etniske og sosioøkonomiske bakgrunn er beskrevet, men det er ikke kommentert hvordan fordelingen var i forhold til resten av samfunnet på den tiden. Dette kunne vært viktig for å se om det er ulik forekomst av ASD i ulike samfunnslag.

Videre ble det ikke referert om undersøkerne fulgte et fastlagt skjema for sine intervjuer og observasjoner, og mulige feilkilder som kunne oppstå i denne sammenheng. Mye av informasjonen forfatteren hentet inn var basert på beskrivelser fra foreldre og ulike helsepersonell. Disse var retrospektive, og en feilkilde som burde vært nevnt i denne sammenhengen er recall bias og ulik kompetanse hos helsepersonellet. Observasjonene ble gjort på ulike steder; på et bestemt lekerom, hjemme eller en institusjon. Det står ikke hvorfor de valgte å gjennomføre undersøkelsen ulike steder, og det er ikke diskutert om dette kunne ha innført feilkilder, for eksempel at barna som ble undersøkt på et fremmed lekerom kunne følt seg mer utrygge enn de som ble undersøkt hjemme.

Det som styrker artikkelen, er den nøye gjennomgangen av kjente, mulige konfundere.

Follow-Up Report on Autism in Congenital Rubella av Stella Chess, 1977, ble gjort 5-6 år siden forrige studie begynte. Dermed var det tilstrekkelig med tid til at eventuelle endringer skulle fått mulighet til å inntre. Studien er styrket av at hele 94 % av de som var med i første studie, var villige til å være med også i denne. Det er forklart hvorfor de som trakk seg, gjorde det. Forfatteren brukte samme fremgangsmåte som første gang til å måle utfall, men vedrørende psykologisk kartlegging valgte hun å bytte test. Det er en svakhet at

forfatteren ikke har begrunnet hvorfor hun gjorde dette valget, og hvilke feilkilder dette kunne tenkes å medføre. Som i den første artikkelen er mulige konfundere diskutert og avvist på en tilfredsstillende måte. Oppsiktsvekkende fant forfatteren nå 4 nye tilfeller av autisme. Det er ikke diskutert riktigheten av å sette autismediagnose når barnet er mye eldre enn 3 år (jamfør autisemekriteriene). Det samme gjelder det faktum at 10 av barna som opprinnelig fikk autisme- diagnosen, nå hadde blitt bedre eller helt kvitt sin autisme. Var det da virkelig autisme de hadde ved første undersøkelse? Forfatterens hypotese er at en kronisk virusinfeksjon kan gi kronisk forløp, forverring, forbedring, helbredelse, og forsinkede effekter. Denne oppfølgingsstudien støtter altså konklusjonen fra den første studien hennes, og dette kan bidra til å styrke hennes teorier.

Viral Exposure and Autism, av Eva Y Deykin og Brian MacMahon, 1979, fremstår som en ryddig og gjennomtenkt artikkel. De har lagt stor vekt på å beskrive sine metoder, noe som muliggjør at artikkelen får høy validitet. Det er en kaskontrollstudie, som er et passende studiedesign for å undersøke spørsmålsstillingen. Familiene ble rekruttert via anerkjente institusjoner, som var subsidiert av staten eller hadde inntektsgradert avgift. Dermed har forfatterne minimert risikoen for utvalgsskjevhet. Institusjonene sendte brev til alle familiene de mente oppfylte studiens inklusjonskriterier, med stemplet svarpostkort med institusjonens adresse. De som ikke svarte, fikk nytt brev etter to uker. Dette tyder på at de la til rette for at alle skulle kunne svare, uavhengig av ressurser og pågangsmot. Det er derimot ikke kommentert mulige årsaker til at noen familier ikke ville delta, eller hvilke feilkilder dette kan ha innført. Av de familiene som deltok, er utvalget diskutert på en tilfredsstillende måte, blant annet i forhold til datidens sosiodemografiske sammensetning.

I brevet institusjonene sendte ut, stod det at familiene var invitert til å delta i en studie om familiers medisinske historie og barns utvikling. Verken autisme, virus eller viral eksponering var nevnt, og ble heller ikke nevnt under intervjuene. En kan jo tenke seg et etisk dilemma her; de har unnlatt å nevne ord som kan virke skremmende, men på den andre siden unngikk de på denne måten at foreldrene ble svært opptatt av virusinfeksjoner. Kanskje hadde de da fått en skjevhet i forhold til hva foreldrene husket vedrørende mors sykdommer under svangerskapet og sykdommene til de som ble autistiske.

Studiens inklusjonskriterier er klart definerte, og samsvarer med oppfattelsen av hva autisme innebar på det tidpunkt (det er ikke stort endret til i dag). Det eneste man kan stille spørsmålsteget ved, er at et av deres inklusjonskriterier var at det var nok å oppfylle ett av symptomene (til deres forsvar kalte de dette delvis autisme, og total autisme var hvis barnet hadde alle tre symptomer). I tillegg måtte symptomet/symptomene ha oppstått innen barnet var 6 år. Det er ikke kommentert hvorfor de valgte denne aldersgrense. I dag er alderskriteriet at symptomene inntreffer innen barnet er 3 år.

Utfallene undersøkene var interessert i, var klinisk sykdom hos mor under svangerskapet, hos barnet innen første 18 mnd levetid, eller tilsvarende eksponering for sykdom. Kriteriet de satt for eksponering, var at et annet familiemedlem var sykt med et av de relevante virusene. Det at de også tok med eksponering er en styrke for studien, for det kan tenkes at man har hatt viruset selv om man ikke har hatt klinisk sykdom.

En viktig feilkilde i studiedesignet er at den er retrospektiv. Dette er sentralt fordi studien baserer seg på intervjuer av foreldrene, og noen av barna var så gamle som 37 år da intervjuene ble gjennomført. Da er det svært sannsynlig at vesentlige hendelser under svangerskap og tidlig barndom kan ha blitt glemt. Dette er ikke diskutert i artikkelen. Noe av denne skjevheten rettes muligens litt opp av at undersøkene også leste familiemedlemmenes legejournaler, med deres tillatelse.

Kontrollgruppen besto av friske søsken. Det er ikke kommentert om eventuell arvelighet kunne forstyrret undersøkelsens resultater. Ellers har forfatterne diskutert mange mulige konfundere, og min antagelse er at de har fått med seg de fleste tenkelige faktorer.

Ulempen med studien er det lange tidsrommet de undersøker, de var interessert i hele infantilperioden. Det er derfor ikke mulig ut i fra denne studien å si om infeksjoner prenatalt er en risikofaktor for autisme, men den antyder at tidlige infeksjoner kan være en risikofaktor for utviklingen av autisme.

Artiklene er gamle, men omhandler viktige hypoteser. Studiene er sannsynligvis så gode de kunne bli, gitt tidspunktet og tilgjengelig teknologi. De gir ingen klare svar, men viser tydelig hva som må til i fremtiden for å kunne gi et svar på om tidlige virusinfeksjoner kan spille en rolle i utviklingen av autisme hos noen. Man må følge langvarige svangerskapskohorter, som er svært kostnadskrevende. En grundig oppfølging av den gravide, den kommende faren og senere den lille familien ville vært optimalt. Det er viktig å utvikle valide, objektive tester for å identifisere infeksjoner. Man må ha tilgang til biologisk materiale, helst et par gjennom svangerskapet og noen de første leveår, med blod fra mor, far og foster. Allerede her støter man på problemer i forhold til komplikasjonsfare for fosteret. Urinprøver fra mor og far og etter hvert barnet samt grundige spørreskjema om blant annet livsstil, familieforhold, miljøgifter og infeksjoner er viktig for å avdekke eventuell annen eksponeringsinformasjon før klinisk sykdom påvises. Allikevel ville det aller beste vært å ta blodprøver fra fosterets og spedbarnets cerebrospinalvæske, noe som av naturlige grunner ikke kan gjennomføres.

Mor- og barn- studien ([www.fhi.no](http://www.fhi.no), Magnus et al 2006) og understudien Autism Birht Cohort – ABC-studien er bygget opp på disse prinsippene (se under Bakgrunn). Denne studien kan forhåpentligvis gi oss etterlengtede svar på hittil ubesvarte, essensielle spørsmål vedrørende patofysiologien til ASD.

Denne litteraturgjennomgangen gir ingen klare svar når det gjelder om prenatale infeksjoner er assosiert med utviklingen av ASD i noen tilfeller. Gjennomgangen er også begrenset av tiden som har vært til rådighet. Det den derimot har fått frem, er den store innsatsen som fremdeles gjenstår når det gjelder patogenesen og etiologien til ASD. Artiklene som denne oppgaven går igjennom, er noe av opprinnelsen til teorier som fremdeles ikke er avklart, og som blant annet skal undersøkes nærmere i ABC-studien. Og man har ennå ikke kunnet forkaste hypotesen om at tidlige infeksjoner kan samspille med sårbare gener i utviklingen av ASD.

I følge samtalen med Mady Hornig i mars 09, er en av de nyeste hypotesene på dette området at alt som kan påvirke mors immunforsvar under svangerskapet, fra for eksempel infeksjoner til psykisk stress til sult, muligens via endringer i cytokiner, kan medvirke i utviklingen av ASD. Man antar også at slike tidlige eksponeringer kan innvirke på utviklingen av en rekke andre sykdommer som bryter ut i godt voksen alder, som Alzheimers og Parkinsons sykdom. Det er derfor svært aktuelt å gjøre nye studier, og norske ABC- studien gir et viktig og spennende bidrag i denne sammenheng.

## Ordliste

**Insidens:** antall nye tilfeller av sykdommen i en befolkningsgruppe per tidsenhet.

**Kasus-kontroll studie:** epidemiologisk analysemodell der personer med en sykdom eller et symptom (*cases*) blir sammenlignet med friske personer (*controls*) med tanke på å avdekke

ulikheter når det gjelder forutgående påvirkning av mulige sykdomsfremkallende faktorer. Formålet er å påvise mulige årsaker til aktuell sykdom eller symptom. Denne studiedesignen er retrospektiv, man innhenter opplysninger om mulige årsaker eller risikofaktorer etter at sykdommen har brutt ut.

**Kohort:** gruppe mennesker som er like når det gjelder noen nærmere spesifiserte karakteristika, f.eks. alder, kjønn, eksponering for sykdomsfremkallende faktorer.

**Kohortestudie:** studier hvor man følger en gruppe mennesker (en kohort) over tid og ser hvem som utvikler sykdom. Den har altså et observerende, prospektivt design. Dette studiedesignet brukes oftest til å identifisere årsaker til sykdom.

**Konfundering:** forvirrende, sammenblanding. Faktor som samvarierer med de undersøkte årsaks- og virkningsvariablene uten selv å inngå i den undersøkte årsakskjeden.

**Konkordans:** par eller grupper av individer med identisk fenotype. I tvillingstudier er det en tilstand begge tvillingene har eller mangler.

**Prevalens:** utbredelse av en sykdom målt i det totale antall syke på et bestemt tidspunkt *dividert med antall individer i befolkningen*.

**Skjevhet (bias):** når resultater eller slutninger systematisk avviker fra det egentlig rette. Skjevhet kan oppstå på grunn av feil eller unøyaktigheter ved utvalg av undersøkelsesobjekter, frafall underveis, valg av undersøkelsesmetode eller vurdering av resultater.

**Årsakssammenheng:** en observert statistisk samvariasjon mellom en antatt årsaksfaktor og en gitt sykdom er uttrykk for et egentlig årsaksforhold (kausaltet). (Se også under diskusjon.)

## Litteraturliste

Abrahams, B. S & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews, Genetics*, 9, 341- 355.

Aitken RJ, Krausz C. (2001) Oxidative stress, DNA damage, and the Y chromosome. *Reproduction*; 122:497–506.

Aitken RJ, Baker MA (2006). Oxidative stress, sperm survival and fertility control. *Mol Cell Endocrinol*;250(1–2):66–9.

Arndt, T. L., Stodgell C. J. & Rodier P.M. (2005). The teratology of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23, 189-199.

Bailey, A., Le Couteur A., Gottesmann, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E. & Rutter, M., (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63-77.



Baird G., Simonoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D., & Charman, T., (2006). Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *The Lancet*, 368, 210-215.

Barr, D. G. D. Infections. I F. Cockburn & Drillien (Eds.), *Neonatal medicine*, London: Blackwell Scientific Publications, 1974, s 656-659.

Bakketeig, P. M og L. S. 2003. Epidemiologi. Gyldendal Norsk Forlag.  
Borrell J., Vela JM., Arevalo-Martin A., Molina-Holgado E., Guaza C. (2002). Prenatal immune challenge disrupts sensorimotor gating in adult rats: implications for the etiopathogenesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 26, 204-221.

Chakrabarti, S. & Fombonne, E., (2001). Pervasive developmental disorders in preschool children. *Journal of the American Medical Association*, 285, 3093-3099.

Christian SL, Brune CW, Sudi J, et al. (2008) Novel submicroscopic chromosomal abnormalities detected in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*; 63: 1111-7.

Coo, H., Oulette-Kuntz, H., Lloyd, J. E., Kasmara, L., Holden, J. J., & Lewis, M. E. (2008). Trends in autism prevalence: diagnostic substitution revisited. *Journal of Autism and Developmental Disorder*, 38, 1036-1046.

Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. (2007) Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 161:334-40.

Crow JF. (2000) The origins, patterns, and implications of human spontaneous mutation. *Nat Rev Genet*; 1:40-7.

Desmond, M. M., Wilson, G. S., Verniaud, W. M., Melnick, J. L., & Rawls, W. E. (1970). The early growth and development of infants with congenital rubella. *Advances in Teratology*, 4, 39-63.

Deykin, E. Y., MacMahon, B. (1979) Viral exposure and autism. *American Journal of Epidemiology*, 109, 628-638.

Folstein E., Simmons, H., Ford, T., Meltzer, H. & Goodman, R. (2001). Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews: Genetics*, 2, 943-955.

Fombonne, E., (2008). Thimerosal disappears but autism remains. *Archives of General Psychiatry*, 65, 15-16.

Fombonne, E., Zakarian, R., Bennet, A., Meng, L. & McLean-Heywood, D. (2006). Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and links with immunization. *Pediatrics*, 118, e139-e150.

Fortier, ME., Kent, S., Ashdown, H., Poole, S., Boksa, P., Luheshi, G.N. (2004). The viral mimic, polyinosinic:polycytidilic acid, induces fever in rats via an interleukin-1-dependent

mechanism. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287, R759-66.

Fortier, ME., Joobar, R., Luheshi, GN., Boksa, P. (2004). Maternal exposure bacterial endotoxin during pregnancy enhances amphetamine-induced locomotion and startle responses in adult rat offspring. *Journal of Psychiatric Research*.

Gilberg, C. & Coleman M. (1996). Autism and medical conditions: a review of the literature. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 38, 191-202.

Goland, HM., Lev V., Hallak, M., Sorokin Y., Huleihel, M. (2005). Specific neurodevelopmental damage in mice offspring following maternal inflammation during pregnancy. *Neuropharmacology*, 48, 903-917.

Harrison, J. E. og Bolton, P. F. (1997). Annotation: tuberous sclerosis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 603-614.

Hornig, M., Briesse, T., Buie, T., Bauman, M. L., Lauwers, G., Siemetski, U., et al (2008). Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: a case-control study. *PLoS ONE* 3 (9): e3140.

ICD-10, F84 -0, <http://finnkode.kith.no/> (05.10.09)

Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.

Kimura, M., Toth, L. A., Agostini, H., Cady, A.B., Majde J.A., Krueger, J.M. (1994). Comparison of acute phase responses induced in rabbits by lipopolysaccharide and double-stranded RNA. *American Journal of Physiology*, 267, R1596-605.

Kinney DK et al (2009). Environmental risk factors for autism: Do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder? *Med Hypotheses*, doi:10.1016/j.mehy.2009.07.052

Kurita, H., (2006). Disorders of the autism spectrum. *The Lancet*, 368, 179-181.

Libbey, J. E., Sweeten T. L., McMahon W. M & Fujinami R. S. (2005). Autistic disorder and viral infections. *Journal of Neurovirology*, 11, 1-10.

Lotspeich, L. J. & Ciaranello, R. D. (1993). The neurobiology and genetics of infantile autism. *International review of neurobiology*, 35, 88-129.

Madsen, K. M. et al. (2002). MFR-vaccination og autisme: et populationsbaseret followupstudie. *Ugeskrift for læger*, 164, 49, 5741-5744.

Magnus, P., Haug, K., Nystad, W., Skjærven, R. (2006). Mor- og barn- undersøkelsen skal gi nye svar. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 13-14, 126:1747-9.

Meyer, U., Feldon, J., Schedlowski, M., Yee, B. K. (2006). Immunological stress at the maternal-foetal interface: a link between neurodevelopment and adult psychopathology. *Brain, behavior and immunity*, 20, 378-388.

- Meyer, U., Nyffeler, M., Engler, A., Urwyler, A., Schedlowski, M., Knuesel I. and others. (2006). The time of prenatal immune challenge determines the specificity of inflammation-mediated brain and behavioral pathology. *Journal of Neuroscience*, 26, 4752-4762.
- Meyer, U., Yee, B. K. & Feldon, J (2007). The Neurodevelopmental Impact of Prenatal Infections at Different Times of Pregnancy: The Earlier The Worse? *The Neuroscientist*, 13,3, 241-256.
- Miller, M. T, Stromland, K., Ventura L., Johansson, M., Bandim, J. M & Gillberg C. (2005). Autism associated with condition characterized by developmental errors in early embryogenesis: a mini-review. *International Journal of Neuroscience*, 23, 201-219.
- Moraine C, Bonnet-Brilhault F, Laumonnier F, Gomot M. (2009) Could autism with mental retardation result from digenism and frequent de novo mutations? *World J Biol Psychiatry*; 21:1–7.
- Nelson, K. B. (1991). Prenatal and perinatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics*, 87, 761-6.
- Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. (2006) Advancing parental age and autism. *Arch Gen Psychiatry*; 63:1026–32.
- Reynolds, D. W., Stagno, S., Stubbs, K. G., Dahle, A. J., Livingston, M. M., Saxon, S. S., & Alford, C. A. (1974). Inapparent congenital cytomegalovirus infection with elevated cord IgM levels. *New England Journal of Medicine*, 290, 291-296.
- Rodier P. & Hyman S. (1998). Early environmental factors in autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 4, 121-128.
- Rutter, M. (2005). Genetic influences and autism. I: Handbook of Autism. 3. utg, (ed F. Volkmar). John Wiley, New York.
- Rutter, M (2005). Aetiology of autism. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49, 231-238.
- Rutter, M. (1974). The development of infantile autism, *Psychological Medicine*, 4, 147-163.
- Rutter, M., Bailey, A., Bolton, P. & Le Couteur A. (1994). Autism and known medical conditions: myth and substance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 311-322.
- Schechter, R., & Grether, J. K., (2008). Continuing increases in autism reported to California's Developmental Services System: Mercury in retrograde. *Archives of General Psychiatry*, 65, 19-24.
- Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. (2007) Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*; 316:445–9.
- Sells, C. J., Carpenter, R. L., Ray, G. C. (1975). Sequellae of central-nervous system enterovirus infection. *New England Journal of Medicine*, 293, 1-4.

Shi, L., Fatemi, S. H., Sidwell R.W., Patterson P.H. (2003). Maternal influenza infections causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *Journal of Neuroscience*, 23, 297-302.

Smith M, Spence MA, Flodman P. (2009) Nuclear and mitochondrial genome defects in autisms. *Ann NY Acad Sci*; 1151:102–32.

Steffenburg, S. et al. (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 405-416.

Williams, J. G., Higgins, J. P. T., & Brayne, C. E. G. (2006). Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 91, 8-15.

Wing, L., Potter, D., (2002). The epidemiology of autistic spectrum disorders: Is the prevalence rising? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review*, 8, 151-161.

Zuckerman, L., Rehavi, M., Nachman, R., Weiner I. (2003). Immune activation during pregnancy in rats leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopment model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1778-1789.

Zuckerman, L., Weiner, I. (2003). Post-pubertal emergence of disrupted latent inhibition following prenatal immune activation. *Psychopharmacology*, 169, 308-313.

[http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_5631&MainArea\\_5661=5631:0:15,2974:1:0:0::0:0&MainLeft\\_5631=5757:42367::1:5641:1::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5631&MainArea_5661=5631:0:15,2974:1:0:0::0:0&MainLeft_5631=5757:42367::1:5641:1::0:0) 11.07.09.

[http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea\\_5661&MainArea\\_5661=5631:0:15,2297:1:0:0::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,2297:1:0:0::0:0) 11.07.09.

[http://www.snl.no/.sml\\_artikkel/epidemiologi](http://www.snl.no/.sml_artikkel/epidemiologi), 06.10.09